

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

1109

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Georges BLANC

Né le 1^{er} Novembre 1914 à Marseille (Bouches du Rhône)

**Contribution à l'étude Thérapeutique
du Para-Amino-Phényl-Sulfamide
dans les Infections**

Président : AUBERTIN, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI^e

1939

6011

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Georges BLANC

Né le 1^{er} Novembre 1914 à Marseille (Bouches du Rhône)

Contribution à l'étude Thérapeutique du Para-Amino-Phényl-Sulfamide dans les Infections

Président : AUBERTIN, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . . Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . . Parasitologie.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES . . Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY . . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX . . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . . Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAYE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS . . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ . . Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.

VI. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER, ..	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL.HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A Monsieur le Professeur AUBERTIN

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.*

INTRODUCTION

Peu de découvertes thérapeutiques ont pu soulever des controverses aussi prolongées que celles qui ont accompagné l'expérimentation des dérivés organiques du soufre dans le traitement des maladies infectieuses.

Aujourd'hui encore, quatre ans après la découverte de Domagk, par suite de la multiplicité des produits de formules voisines successivement expérimentés, les opinions sont loin d'être concordantes et là où certains ont eu des succès quasi-constants et absolument inespérés, d'autres n'ont pu obtenir qu'une amélioration légère et passagère, ou encore ont rencontré de trop nombreux échecs.

Nous n'avons évidemment pas la prétention d'amener par ce travail une solution définitive de la question. Mais ayant été appelé pendant près de trois ans à présenter au corps médical un produit de cette famille, j'ai pu conclure des très nombreuses opinions reçues et des observations que l'on a bien souvent voulu me communiquer, que si parfois les échecs sont indéniables (quel médicament peut être dit infaillible?), dans la très grande majorité des cas, une posologie défectueuse devait être seule mise en cause.

Beaucoup sont arrêtés dans leurs prescriptions par la toxicité du produit; nous nous réserverons au début de cette étude un chapitre pour donner un aperçu de cette importante question.

Devant la multiplication des produits, souvent très voisins, aujourd'hui employés, nous ne pouvons les étudier tous. Nous avons seulement l'intention de nous occuper

ici d'un des plus actifs et qui est en même temps celui dont l'action est de beaucoup la plus polymorphe : le para-amino-phényl-sulfamide.

De plus, ce produit expérimenté depuis plusieurs années permet un recul déjà appréciable.

Son action s'étend à un nombre assez considérable de microbes : le staphylocoque, le bacille typhique, les paratyphiques, le bacillus aérogène, etc., mais ici les résultats sont inconstants et l'expérimentation est encore trop récente pour permettre une étude posologique suivie.

Je ne m'occuperai ici que de la conduite du traitement sulfamidé dans les méningites, dans les affections à streptocoques, gonocoques, pneumocoques et colibacilles, qui sont certainement les maladies infectieuses où le para-amino-phényl-sulfamide est susceptible de remporter ses plus beaux succès.

HISTORIQUE

C'est au cours des cinquante dernières années qu'a été fondé et que s'est développée la chimiothérapie. Mais tandis que ses succès dans la lutte antiparasitaire furent rapides et nombreux (rappelons les chimiothérapies arsénicales, stibiées, bismuthiques, mercurielles, les urées complexes, les antipaludiques de synthèse, etc...), les efforts tentés dans le domaine de la lutte anti-infectieuse demeurèrent longtemps stériles et décevants.

Ce n'est qu'en 1935 que furent poursuivis des essais cliniques et expérimentaux sur des matières colorantes nouvelles réellement actives dont la synthèse avait été réalisée par Mietzch et Klarer, et qui reçurent le nom de Streptozon, puis de prontosil et de prontosil soluble.

Domagk, dans sa communication du 2 février 1935, décrit l'activité d'un nouveau colorant azoïque, la sulfamido-chrysoïdine, dans la streptococcie expérimentale de la souris. Les conclusions de Domagk se trouvèrent rapidement confirmées par les travaux de Bürgers et de ses élèves en Allemagne, de Levaditi et Vaisman, de Nitti et Bovet et de Poulain en France, de Colebrook, de Buttle et Grey en Angleterre.

Le 25 novembre 1935, J. et M^{me} Treföüel, Nitti et Bovet, travaillant à l'Institut Pasteur, dans les laboratoires de MM. Fourneau et Salimbeni, démontrent que les différents colorants dont l'emploi avait été préconisé dans le traitement des infections streptococciques doivent leur action au fait que, dans l'organisme, se produit une rupture moléculaire qui libère un produit de formule plus simple,

non coloré, et qui est la seule partie active : le para-amino-phényl-sulfamide. — 1162 F.

Dès lors les recherches poursuivies activement en France, en Angleterre et aux Etats-Unis montrent que l'activité du 1162 F ne se borne pas aux streptocoques, mais qu'elle s'étend aux méningocoques (Buttle, Grey, Stephenson, confirmés par les travaux de Proom).

Schwentker, Gelman et Long ont en clinique de véritables succès dans la méningite méningococcique, résultats confirmés en France par MM. Tiffeneau et Meyer.

Martin et Delaunay ont signalé l'action du 1162 F dans les méningites à streptocoques. Kenny, Johnston et Von Haebler l'emploient avec succès contre des infections colibacillaires.

Enfin des résultats surprenants sont obtenus dans le traitement de la blennorragie par Dees et Colston et par Russel Herold; en France, Girard, Durel et Gallex ont eu les mêmes résultats.

Dès lors la vulgarisation de cette remarquable découverte se fait à pas de géant et bientôt les polémiques commencent. Si, en effet, la plupart ne peuvent nier l'action évidente du nouveau produit, d'autres parlent d'une toxicité qui pourrait pour certains être assez grande pour faire abandonner le produit en dépit de toute son activité.

Aujourd'hui les travaux parus sur ce sujet sont assez nombreux pour nous permettre d'en tirer une conclusion pratique.

ETUDE DE LA TOXICITE DU 1162 F

Il est maintenant à peu près démontré que la plupart des accidents ou plutôt des incidents survenus au cours du traitement sulfamidé n'apparaissent que lorsque des doses assez fortes doivent être employées. Les doses faibles, dans l'immense majorité des cas, sont très bien supportées.

On peut d'ores et déjà penser que incidents et accidents apparaissent plus particulièrement sur des terrains pré-disposés et il est possible d'isoler tout un groupe de causes favorisantes parmi lesquelles nous retiendrons :

1° L'impossibilité pour le malade de poursuivre son traitement au lit, tels la plupart des sujets atteints d'infection gonococcique.

2° La présence de lésions rénales ou hépatiques qui, sans interdire l'emploi du sulfamide, doivent commander un traitement prudent et surveillé (Dawidowicz). De même chez les anémiés.

3° La plus grande fréquence des accidents observés chez les asthmatiques, les urticariens et les dysglandulaires.

4° La nécessité d'éviter certaines associations médicamenteuses ou alimentaires qui peuvent être malheureuses. P. Durel attire l'attention sur l'or et l'arsenic dont il faut proscrire l'emploi chez un malade déjà traité à l'aide d'une préparation soufrée. Il faut surtout éviter de faire usage de sulfates (sulfates de soude, de magnésie, etc...).

5° Enfin L. Colebrook suppose qu'il doit exister des différences raciales de susceptibilité au médicament.

Mais dans un grand nombre de cas il est très difficile de mettre en évidence, lorsque se produisent quelques

incidents, la cause ayant contribué à leur apparition et qui avait pu tout d'abord passer inaperçue. On est obligé alors d'invoquer des phénomènes d'idiosyncrasie.

On peut distinguer des incidents immédiats ou précoces qui sont le plus fréquemment des manifestations d'intolérance ou de biotropisme, et des accidents tardifs qui relèvent du processus d'intoxication (R. Martin et A. De-launay).

Les incidents immédiats ou précoces sont nombreux, multiformes, mais tous sont de courte durée et sans conséquence. Ils apparaissent plus particulièrement lorsque les doses quotidiennes sont supérieures à 4 ou 5 grammes, et ils se produisent en général trois à douze jours, quelquefois quelques heures seulement, après l'institution du traitement.

INCIDENT IMMÉDIATS. — Les plus intéressants sont :

L'œdème de la face avec érythème;

La diarrhée;

Céphalée occipitale ou frontale : rare;

Malaise avec asthénie : assez fréquent;

Somnolence;

Vertiges et étourdissements;

Anorexie, avec rarement des nausées et vomissements.

Enfin, parfois on peut observer précocement et brusquement des accidents du type anaphylactoïde : fièvre, hypotension, prurit, dyspnée, éternuements, larmolements, gonflement des paupières, des lèvres et du scrotum, urticaire sur le visage, l'abdomen, les plis des articulations (un cas de Montesalvin, rapporté par Y. Guillard-Vallée et M. Bourgouin; observations de Palazolli, de Löhe, Scholshe et Zurn).

Tous ces incidents durent peu et sont sans gravité, ils passent d'ailleurs souvent inaperçus et ne demandent en aucune façon d'interrompre le traitement. Ils peuvent seulement être utiles au clinicien en l'incitant à être prudent.

INCIDENTS PRÉCOCES. — Ils sont mieux individualisés et de diagnostic facile. Beaucoup permettent de continuer la thérapeutique sans y rien changer, certains seulement demandent une suspension du traitement.

1° La *cyanose*, très fréquente lorsque les doses administrées sont importantes et prolongées. L'origine de cette cyanose ne semble d'ailleurs pas encore élucidée. Certains ont voulu y voir la preuve de l'existence de méthémoglobinémie ou de sulfhémoglobinémie, mais dans la très grande majorité des cas, ni méthémoglobine ni sulfhémoglobine n'ont pu être mis en évidence dans le sang des sujets.

Le plus souvent elle ne doit pas influencer notablement la conduite du traitement et elle disparaît d'ailleurs souvent d'elle-même sans qu'aucun changement n'ait été fait dans la posologie du sulfamide.

2° Les *éruptions cutanées*, survenant en général entre le 8^e et le 17^e jours du traitement à des doses dépassant 4 grammes. Elles peuvent être réparties en deux groupes d'après leur pathogénie probable :

a) *Accidents de photosensibilisation* après exposition prolongée au soleil des sujets traités au sulfamide.

C'est une dermite, d'aspect scarlatiniforme avec température à 40° (Mainville et Archinard en ont rapporté quatre cas après administration de 5 gr. 2 de sulfanylamide, *pro die* pendant 10 jours consécutifs.

Il est préférable dans ce cas de suspendre la chimiothérapie soufrée.

b) *Erythèmes, dits du 9^e jour.* — Ce sont des érythèmes de type rubeoliforme, morbiliforme, scarlatiniforme dont la fréquence est plus marquée du 7^e au 11^e jour qui suivent le début du traitement.

La réaction dure 24 heures, la température monte à 40°, puis redevient normale, spontanément en 48 heures.

Le traitement semble pouvoir être continué en diminuant les doses. Ces manifestations cutanées restant toujours sans gravité.

3° *Les réactions thermiques.* — Elles peuvent survenir en temps que symptômes isolés ou faire partie des tableaux cliniques déjà décrits. Elles s'associent avec une fréquence particulière aux réactions cutanées.

4° *Les ictères.* — La présence de pigments biliaires dans les urines au cours d'une thérapeutique par le sulfamide a été quelquefois mise en évidence surtout d'ailleurs chez d'anciens hépatiques. La cessation du médicament remet tout en ordre.

ACCIDENTS TARDIFS D'INTOXICATION. — Ils se distinguent des incidents dont nous avons parlé jusqu'ici par leur gravité. Ils sont tardifs en ce sens qu'ils apparaissent après un traitement déjà prolongé et sur un terrain souvent taré. Bien que leur pathogénie soit encore obscure, leur origine toxique est généralement admise.

Ce sont surtout :

1° *La sulfhémoglobinémie.*

H.-E. Harcher et G. Discombe lui attribuent la pathogénie suivante : « La sulfhémoglobinémie intra-corpusculaire provoquée par l'administration de médicaments dérivants

de l'aniline a pour cause une combinaison de l'hémoglobine avec l'Hydrogène sulfuré provenant du tractus intestinal. Cette réaction est catalysée par le médicament circulant dans le sang. L'absorption normale des produits de digestion des protéines dans l'intestin grêle est diminuée par les purgatifs qui sont ainsi responsables d'une augmentation de putréfaction dans le colon et d'une plus forte production d'Hydrogène sulfuré. »

Toujours d'après Harcher et Discombe, « les cathartiques salins sont particulièrement actifs à ce point de vue puisque leurs propriétés osmotiques maintiennent le contenu du colon dans un état semi-fluide favorisant la putréfaction ». Le rôle de ces cathartiques pourra être mis en évidence 8 fois sur 10. Le pronostic est sérieux surtout chez les malades anémiques.

2° *La méthémoglobinémie.*

Le rôle des cathartiques salins dans son apparition n'est pas démontré. Gley invoque cette pathogénie :

« Lorsque le sang ne contient pas de sulfures, l'hydroxylamine, formée au dépens de la fonction amine du 1162 F, se réduit en oxydant l'hémoglobine qui passe à l'état de méthémoglobine. »

Le pronostic en est favorable. Elle disparaît après l'interruption du traitement. C'est d'ailleurs une complication rare.

3° *Les agranulocytoses.*

Quatre cas d'agranulocytoses ont été publiés, mais dans chacun de ces cas le traitement sulfamidé était accompagné d'autres causes possibles d'intoxication et l'on est en droit de se demander dans quelle proportion le 1162 F peut être tenu pour responsable de ces accidents.

1^{re} *observation* de G.-H. Jennings et G. Southwell-Sander. 1 gr. 50 par jour de 1162 F sont donnés au sujet pendant trois semaines. Il présente à ce moment une colite ulcéralative, une angine, de la fièvre et ses globules blancs tombent de 5.000 à 444. Il guérit toutefois.

2^e *observation* de Durel, Touraine et Baudouin. Malade atteint d'urétrite et de chancre du frein et qui avait reçu en même temps que 49 grammes de sulfamide du sulfarsénobenzène et du bismuth.

3^e et 4^e *observations* de Schwartz, Carvin et Koletsky, Berg Newart et Holpzman qui relatent deux cas de granulocytopénie mortels après un traitement par le sulfanylamide. Mais :

Dans le premier cas, il s'agissait d'un homme syphilitique ayant reçu immédiatement avant le sulfanylamide (56 gr. en 21 jours), du mapharsen, du salicylate de bismuth, du sulfite de mercure, puis une injection intraveineuse de bacilles typhiques alors que dans son sang n'existaient plus déjà que 2.000 leucocytes et seulement quelques lymphocytes.

Le sujet mourut avec une angine agranulocytaire et une anémie secondaire. Mais il semble vraiment que la part du 1162 F dans cette issue fatale soit loin d'être démontrée.

Il en est de même dans la seconde observation de ces auteurs. Un jeune homme de 22 ans, blennorrhagique reçoit 38 gr. de 1162 F et à la suite de ce traitement fait une leucopénie marquée sans polynucléaires et dont l'évolution est fatale. Or ce malade travaillait dans une entreprise d'automobiles et était en contact quotidien avec du tétrachlorure de carbone, des bases proxyléniques, de l'acide chlorhydrique, de l'acide phosphorique, etc.

Tous ces produits chimiques n'ont-ils pas joué un rôle dans la production de l'accident que rapport l'observation?

Il semble donc que, tout au moins en ce qui concerne les cas d'agranulocytose, le rôle toxique des sulfamides ne soit pas prouvé, ou tout au moins que ce ne soit pas un accident à redouter quand on l'emploie seul, sans association médicamenteuse ou autre, déjà toxiques en elles-mêmes.

4° Les anémies. — Elles sont elles aussi rares et semblent constituer un phénomène d'diosyncrasie. Les quelques observations parues se sont toutes terminées par une heureuse issue. La guérison est toujours survenue après suspension du traitement sulfamidé et transfusion de sang citraté. (Harvey et Janeway.) Le sang des malades présentait des symptômes caractéristiques de destruction et de régénération des globules rouges.

CONCLUSION. — Le nombre et la variété des accidents et incidents relatés pourraient faire croire que la médication sulfamidée est dangereuse, mais si l'on examine les faits on peut voir que :

Ces accidents ne surviennent que lorsqu'on emploie des doses élevées, et d'une façon prolongée, du produit.

Que d'une façon très générale ce sont des incidents bénins.

Que les quelques accidents graves signalés sont absolument exceptionnels et que parfois, comme dans le cas d'agranulocytose, la responsabilité du 1162 F est loin d'être établie.

Que la surveillance du malade pourra, dans l'immense majorité des cas, éviter ces inconvénients.

Enfin, que, par rapport au nombre d'individus traités, ces accidents, même les plus bénins, restent rares.

La thérapeutique soufrée ressemble par bien des points à la thérapeutique arsenicale et personne ne cherche à contester la valeur de celle-ci non plus que sa facilité d'emploi.

LE 1162 F DANS LE TRAITEMENT QUELQUES MALADIES INFECTIEUSSES (1)

Avant de commencer cette importante question, nous croyons utile de rappeler que l'action thérapeutique du para-amino-phénil-sulfamide est une action directe, en ce sens :

1° qu'elle est exercée par le 1162 F lui-même non transformé, et non pas par un produit de transformation de sa molécule, résultat d'une oxydation (Mayer) ou « d'une transformation subie dans les tissus sous-cutanés, l'intestin ou les divers organes en un principe X véritablement agissant (Levaditi) ;

2° qu'elle s'exerce sur l'agent pathogène lui-même qu'elle peut tuer (action bactéricide) ou dont elle est susceptible de diminuer la vitalité (action bactériostatique). L'effet immédiat de ce ralentissement de la vitesse de croissance et de cette augmentation de susceptibilité aux agents externes est alors de rendre les germes plus facilement phagocytés. Il ne paraît qu'en aucun cas le sulfamide n'agisse sur les leucocytes eux-mêmes, que ce soit pour augmenter leur nombre ou exalter leur pouvoir phagocytaire (Biglou).

La splénectomie ne modifie pas d'ailleurs le pouvoir thérapeutique du produit (Gross).

TRAITEMENT DES MENINGITES

Nous envisagerons d'abord le traitement général de toutes les méningites pour donner ensuite quelques précisions suivant les divers germes en cause.

L'administration du sulfamide se fera par deux voies, orale et intra-rachidienne, tout au moins pendant les premiers jours.

Par la bouche : chez l'adulte, on donnera de 6 à 10 grammes par 24 heures, et, chez l'enfant, 0,15 gr. du produit par kilogramme.

Le médicament s'éliminant rapidement, il y a avantage, pour que l'organisme soit certainement imprégné par le produit, à fractionner les doses. La dose totale sera donnée en 8 ou 12 prises par 4 heures à raison d'une prise toutes les deux heures ou toutes les trois heures.

Par la voie rachidienne : l'administration sera quotidienne pendant les premiers jours. Après avoir retiré par ponction lombaire 10 à 20 centicubes, selon l'âge, de liquide céphalo-rachidien, on injectera une quantité égale d'une solution de sulfamide à 0,85 %, préalablement tiédie au bain-marie. Ces injections sont parfaitement tolérées.

Sous l'effet de ce traitement d'attaque à dose massive, en règle générale l'amélioration se produit très rapidement, la température tombe en 48 heures, de 40 degrés, aux alentours de 37°8-28°. Les raideurs diminuent et surtout le malade sort de sa torpeur, ne se plaint plus de la tête et reprend sa lucidité.

Parallèlement à cette amélioration clinique, l'étude du liquide céphalo-rachidien donne de précieux renseigne-

ments et permet de juger l'efficacité de la thérapeutique instituée.

Les germes diminuent en nombre très rapidement. Après 24 heures en général on n'en retrouve plus à l'examen direct et on ne peut les mettre en évidence que par la culture. Après trois ou quatre jours les germes ont complètement disparue, les cultures restant stériles.

Le liquide louche ou purulent, avant le traitement, s'éclaircit en quatre ou cinq jours, la réaction cellulaire diminue d'abord très rapidement puis persiste pendant assez longtemps aux alentours de 60 à 30 éléments à la cellule de Nageotte.

L'albumine enfin, bien qu'assez lentement, revient à un taux normal, tandis que le sucre remonte progressivement.

Le dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien pourra donner des indications utiles. En effet la perméabilité des méninges au sulfamide varie selon chaque malade et selon la phase de la maladie.

Pour que le 1162 F agisse, il faut que sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien soit au moins égal et, si possible, supérieur à 4 milligrammes pour 100 centicubes. Si ce taux après deux ou trois jours n'est pas atteint, il ne faudrait pas hésiter, surtout en présence d'une infection grave, à streptocoques par exemple, à augmenter les doses.

St au contraire les chiffres trouvés sont élevés, aux environs de 7 milligrammes, c'est que les doses prescrites ont été suffisantes et que les méninges laissent bien filtrer le produit, et dans ces cas on pourra diminuer légèrement les quantités de sulfamide administrées journellement, et suspendre les injections par ponction lombaire.

En règle générale, après cinq ou six jours, le liquide céphalo-rachidien étant redevenu clair, ne contenant plus

de germes et son taux en sulfamide étant satisfaisant, on peut espacer les ponctions lombaires et diminuer les doses de sulfamide par la bouche aux environs de 4 à 6 grammes chez l'adulte et de 0 gr. 10 par kilogramme chez l'enfant.

Si, malgré la diminution des doses, l'amélioration clinique se poursuit, et que la réaction cellulaire du liquide céphalo-rachidien s'amende, on pourra par la suite et par étapes successives, diminuer les doses de sulfamide par la bouche et ne plus faire que de loin en loin une ponction lombaire, non plus dans le but thérapeutique, mais uniquement pour contrôler l'amélioration cytolitique du liquide céphalo-rachidien. Le traitement cessera lorsque le liquide céphalo-rachidien sera redevenu normal.

Souvent il persiste pourtant une légère réaction cellulaire qui ne disparaîtra que très lentement, mais dont la présence ne doit pas faire poursuivre le traitement.

La durée totale de ce traitement varie selon les cas de 15 jours à 6 semaines. Nous croyons qu'il n'y a pas avantage à suspendre trop rapidement les doses de sulfamide car les rechutes dans ce cas seraient relativement fréquentes. Ces rechutes sont annoncées par une reprise de la température, des syndromes méningés, et par des modifications du liquide céphalo-rachidien : liquide à nouveau louche avec recrudescence du nombre total des éléments cytologiques. Ces rechutes, parfois tardives (un cas de R. Martin est survenu 7 mois après la guérison d'une méningite purulente à streptocoques), ont été jusqu'à ce jour bénignes et ont cédé rapidement sous l'effet de doses massives de sulfamide.

Cette posologie type peut s'adresser aussi bien aux méningites purulentes à streptocoques, qu'aux méningites à méningocoques B. La gravité de ces deux affections, dont

les statistiques antérieures à l'introduction des sulfamides, dans la thérapeutique, donnait un pourcentage de mortalité voisin de 95 %, justifie les doses relativement considérables que nous préconisons. De toute façon l'identification du germe en cause, ne pouvant être immédiate, il y a toujours avantage à frapper fort dès le début. Il faut faire une mention spéciale pour la méningite à pneumocoques, qui, antérieurement, avait un pourcentage de mortalité voisin de 100 % et dont aujourd'hui on a déjà quelques cas de guérison. (Tixier, Eck et Grossiord, C. Hubert.) La rapidité de l'évolution de cette forme de méningite commande plus que jamais un traitement intensif. Le cloisonnement pouvant être très rapide, il pourra parfois être indispensable d'introduire la solution de sulfamide à 0.8 % par voie sous-occipitale ou même intra-ventriculaire.

Une mention doit être faite du traitement prophylactique de la méningite cérébro-spinale dont les indications peuvent se poser en milieu épidémique. Ici le traitement chimiothérapique semble particulièrement favorable en raison de sa grande facilité d'emploi et de son innocuité, à cause des doses faibles qui peuvent être administrées. Il semble que la dose quotidienne de 1 à 2 grammes puisse être conseillée.

TRAITEMENT DES STREPOCOCCIES

1. *Erysipèle*. — Depuis l'apparition de la sulfamido-chrysoïdine, le pronostic de cette infection est complètement modifié.

Il est difficile, étant donné la rapidité d'action de ce précédent produit dans l'érysipèle, de rechercher une action encore plus précoce avec le 1162 F. Celui-ci agit de même dans les 24 à 49 heures.

Les doses à employer sont, chez l'adulte, de 3 à 4 gr. par jour. Il semble inutile de prescrire des doses plus fortes.

Il est une forme particulièrement grave de cette maladie : l'érysipèle du nourrisson, dans laquelle le 1162 F s'est montré particulièrement actif.

On se souvient que Trousseau admettait dans cette maladie 50 à 90 % de décès, suivant l'âge, et 100 % si le nourrisson avait moins d'un mois. M^{me} Franklowa, dans une communication déjà relativement ancienne, rapporte qu'elle a traité par les sulfamides 19 cas d'érysipèle de nourrisson et a obtenu 16 guérisons. Les trois cas de mort concernent : deux enfants chez lesquels l'érysipèle était compliqué de pneumonie et un enfant qui était arrivé à l'hôpital, gangreneux et malade depuis trois semaines.

La posologie que nous proposons ici chez les nourrissons est de 1 gr. et même 2 gr. par jour en face d'un cas désespéré; les doses étant fractionnées en 10 à 12 prises dans la journée. Dans la majorité des cas, l'infection cédera en 24 à 36 heures et permettra une diminution rapide des doses.

2. *Infections puerpérales*. — Autres manifestations typiques de la streptococcie, les fièvres puerpérales sont remarquablement influencées par le traitement sulfamidé.

Sur 22 cas de fièvres puerpérales que Foulis et Barr traitent par le para-amino-phényl-sulfamide, 21 cas sont rapidement guéris. Les doses employées varient de 3 à 14 gr. par jour. Le médicament est bien toléré et même avec 14 grammes les effets toxiques sont minimes.

C'est sur le streptocoque que les premiers essais du 1162 F ont porté, et, après quatre ans d'expérimentation, il s'avère que c'est un des microbes électifs, peut-on dire, du 1162 F. Nous avons lieu de penser que son affinité pour lui est si grande, que les doses très fortes sont inutiles (je ne parle évidemment pas ici de la méningite à streptocoque déjà étudiée et dont la localisation intra-récalcidiennne du microbe exige une posologie différente). Il sera rarement utile, même en face d'une septicémie déclarée, de dépasser 4 à 6 gr. *pro die*.

TRAITEMENT DES PNEUMONIES

C'est un article d'Heintzelmann, Hadley et Mellan, publié en 1937, qui le premier relate des guérisons de pneumonies par le 1162 F. Sur 19 malades atteints de pneumonie à pneumococcus III, 10 malades furent soignés par les méthodes habituelles et 9 par le para-amino-phényl sulfamide.

Dans le premier groupe, il y eut 8 morts, dans le second 2 seulement.

En dépit de l'importance de ces observations, il faut attendre en France la publication de MM. André Cain, Roger Cattan et Henri Sikorav en novembre 1938 pour trouver une étude assez approfondie de la question. Ces auteurs, parmi bon nombre d'observations, en ont choisi 8 qui leur semblaient les plus typiques. Parmi celles-ci, quatre au moins, concernant des sujets alcooliques ou des vieillards amenés à l'hôpital dans un état désespéré, semblent apporter une preuve réelle de l'action du 1162 F dans la pneumonie.

L'infection, en dépit de l'état absolument désespéré des sujets au moment de l'institution de la thérapeutique sulfamidée, a cédé en 24 heures; parfois, le soir même, la température était revenue à la normale.

Il est à remarquer toutefois que, si le traitement a écourté l'évolution des signes infectieux et toxiques en les faisant, pour ainsi dire, avorter, tant la défervescence a été immédiate, il n'a pas empêché la maladie pulmonaire d'évoluer dans les délais habituels comme en témoignait la persistance radiographique des opacités lobaires et leur lente évolution.

Les doses de médicament utilisées semblent devoir être de 4 gr. par jour en moyenne. Cette dose doit être administrée jusqu'au retour définitif de la température à la normale, puis réduite progressivement à 3, 2 et 1 gr. durant les jours qui suivent la défervescence.

Les craintes d'accidents semblent ici réduites par suite de la rapidité même de l'évolution qui rend inutile un emploi prolongé de la médication.

TRAITEMENT DES GONOCOCCIES

Le premier qui employa le sulfamide dans le traitement de la blennorrhagie fut Herold (13 avril 1937), suivi par Reuter (6 mai 1937) et par Dees et Colston (29 mai 1937), tous trois aux Etats-Unis. Depuis cette époque, l'emploi du sulfamide s'est de plus en plus étendu en Amérique du Nord, puis en Angleterre et en France, où il est aujourd'hui d'un usage courant.

Dans les premiers temps de l'expérimentation, de nombreux essais de traitement chimiothérapique seul furent tentés, mais les résultats, quoique donnant un pourcentage de guérisons indiscutables (douze guérisons sur dix-sept cas traités par Dubarry) se heurtent à des inconvénients assez nombreux.

Les doses employées devaient être assez fortes, environ 4 gr. par jour, ce qui, chez un malade non alité, était souvent intense. D'autre part, on se heurtait parfois à des échecs absolus contre lesquels l'augmentation même des doses ne pouvait rien.

Rapidement on institua un traitement mixte : chimiothérapique et local :

— injections d'argyrole à 5 % (Rallenger, 25 guérisons sur 26 ans; Palazzoli et Bovet : 9 guérisons sur 10 cas);

— les lavages :

1° au permanganate;

2° au protargol à 1/2000 (Palazzoli et Bovet avec 70 à 80 % de succès en moins de 20 jours).

La durée de la maladie est par ces moyens raccourcie dans de très fortes proportions, les temps de guérisons varient de 3 à 20 jours dans 70 à 95 % des cas.

Evolution et conduite du traitement

La disparition des gonocoques constitue le criterium qui permet d'évaluer les chances de guérison rapide par le sulfamide. La guérison se produit entre 24 heures et 3 jours dans les cas favorables. La sécrétion cesse d'être purulente, devient en 48 heures au maximum muqueuse et transparente et diminue progressivement pour disparaître complètement. Les urines s'éclaircissent, mais des filaments persistent parfois dans le premier verre. Ceux-ci peuvent, chez les recidivistes, être l'indice d'une infection uretrale ancienne ou encore due à l'irritation des lavages; ils disparaissent dans ce cas avec le traitement local. L'éclaircissement des urines n'est pas suffisant comme indice de guérison, car s'il subsiste des gonocoques dans l'urètre, 24 heures suffisent à produire un nouveau louche dès la cessation du traitement.

L'évolution de la blennorrhagie est ainsi notablement modifiée dans son aspect par rapport au traitement habituel par les lavages. L'éclaircissement des urines est la règle dans les cas favorables et même dans certains cas où le gonocoque persiste dans une sécrétion à peine marquée. On ne peut se baser sur ce signe pour certifier la guérison.

D'où la nécessité de règles nouvelles (Palazzoli et Bovet).

1° Dans le traitement associé, les doses de sulfamides employées n'ont pas avantage à être fortes : 2 gr. le premier jour ou les deux premiers jours pour descendre ensuite à 1 gr. 50, 1 gr. et même 0 gr. 50 par jour. Là où ces doses ne réussissent pas dès le début, il semble que l'augmentation des doses n'amènera aucun changement :

2° L'activité du médicament doit se manifester soudainement dans des cas favorables;

3° Il est inutile de poursuivre le traitement chimiothérapique après le cinquième jour si l'action tarde à se produire et si l'on décele à ce moment des gonocoques dans la sécrétion;

4° Comme critérium de guérison, l'éclaircissement des urines n'est valable que lorsque celles-ci restent limpides après l'abandon du traitement buccal;

5° Vers le huitième jour, on assiste souvent (4 % des cas) à une réapparition des gonocoques. Pour éviter ces récidives, il semble que le traitement chimiothérapique doive être institué selon la posologie indiquée plus haut pendant dix jours. Puis les lavages seront continués seuls du 10^e au 14^e jour et le traitement est alors définitivement abandonné si les urines sont restées limpides pendant cette période.

On peut constater, en effet, que, dans le cas où l'infection n'est pas jugulée, les urines redeviennent louches ou filamenteuses au cours des jours qui suivent l'interruption du traitement chimique. Dans ce cas, le malade sera aussitôt remis au traitement chimique pendant une nouvelle période de quelques jours, sans attendre la réapparition de la sécrétion.

Complications. — Elles sont exceptionnelles au cours du traitement chimiothérapique, même dans les cas où celui-ci paraît avoir échoué.

On ne les observera que dans 1 % ou 2 % des cas traités. Quand elles surviennent, la chimiothérapie est impuissante sur elles, alors qu'elle est, au contraire, très active dans les complications du traitement classique habituel, où elle agit dans 80 % des cas.

Cas particuliers. — Le sulfamide a une action sur la blennorrhagie de la femme, sur les cervicites. Durel obtint de bons résultats 26 fois sur 36 cas traités, les gonocoques ayant disparu des sécrétions entre 5 et 10 jours. Dans les urétrites chez la femme, les résultats, pour cet auteur, semblent moins bons que chez l'homme.

Quintart, Erskine ont obtenu de bons résultats dans la vulvo-vaginite de la petite fille.

TRAITEMENT DES COLIBACILLOSES URINAIRES

Peu de publications ont paru jusqu'ici sur le traitement des colibacilloses urinaires par le 1162 F, et pourtant son action est encore ici certaine.

Carl G. Gessler et Albert Lippens, dans une étude très sérieuse portant sur 38 cas de malades présentant des symptômes cliniques, sont arrivés aux conclusions thérapeutiques suivantes :

Cas aigus. — Sur 19 cas traités, l'administration orale de 1162 F a amené, sans exception, la guérison en quelques jours. La fièvre et les troubles de la miction disparaissent souvent dès le second jour du traitement, tandis que les urines redeviennent normales quelques jours plus tard.

Comme posologie, ces auteurs recommandent 3 gr. par jour, les deux premiers jours; 2 gr. par jour pendant 5 à 8 jours selon les cas; il ne faut pas arrêter le traitement s'il y a encore des colibacilles dans l'urine.

Sur les 19 cas, un seul a fait une rechute neuf mois après guérison, rechute rapidement jugulée par le traitement sulfamidé. Seize autres cas sont guéris après une période de contrôle de six mois.

Cas chroniques. — Sur 19 malades traités, un seul échec chez une malade ayant des calculs dans le bassin, ce qui est une circonstance défavorable. Ici encore, une rechute au neuvième mois, vite jugulée. Et 16 cas semblent définitivement guéris après une période de contrôle de 7 mois.

La posologie dans les cas chroniques variera nécessairement d'un malade à l'autre. Il semble bon de commencer

par 3 gr. par jour pendant 2 jours, puis de donner ensuite 2 gr. par jour jusqu'à ce que les urines deviennent normales, de continuer ensuite pendant quelques jours avec 1 gr. 50 par jour.

En conclusion, le para-amino-phényl-sulfamide s'avère comme extrêmement efficace dans les colibacillooses urinaires tant chroniques qu'aiguës. Des doses relativement faibles sont nécessaires. Le traitement est facilité par le fait qu'il n'est pas nécessaire de modifier la réaction de l'urine, comme c'est le cas pour d'autres antiseptiques urinaires. L'efficacité semble augmentée en milieu légèrement alcalin (Bannick-Brown et Foster), ce qui est une raison de plus pour donner, avec chaque dose, 0,50 gr. de bicarbonate de soude, ceci étant d'ailleurs conseillé dans tout traitement sulfamidé pour combattre l'acidose que le sulfamide aurait parfois tendance à produire (Long et Bliss).

CONCLUSION

De cette étude de la thérapeutique du para-amino-phényl sulfamide, nous voudrions maintenant dégager l'essentiel.

Dans aucun cas en face d'une infection, la crainte de la toxicité du produit ne peut ou ne doit arrêter le clinicien. Bien des corps qui n'ont pas les mêmes possibilités thérapeutiques que le 1162 F sont au moins aussi toxiques que lui et couramment employés. D'ailleurs, avec une surveillance active, un régime approprié et en évitant les associations médicamenteuses, les chances d'incidents sont réduites à bien peu de chose.

La posologie est, pensons-nous, bien souvent la plus grande difficulté dans la prescription des sulfamides. La question des susceptibilités individuelles, bien que loin d'être encore élucidée, joue certainement ici un rôle prépondérant. Mais nous pensons qu'il faut savoir se souvenir en face d'une affection grave, où la vie du malade est en danger, « qu'il faut frapper vite et fort » et qu'il n'est pas bon de perdre des heures précieuses en tâtant la susceptibilité d'un moribond, au produit qui peut seul le sauver.

D'autant plus que l'élimination extrêmement rapide du produit, et cela même en cas de mauvais fonctionnement rénal, donne toujours la possibilité d'en débarrasser en quelques heures l'organisme si celui-ci semblait trop mal le tolérer.

Cette élimination rapide comporte en elle-même un autre commandement : le fractionnement des doses, pour que l'organisme soit constamment « ravitaillé », si je puis

m'exprimer ainsi, en un produit qui ne s'y accumule jamais.

Ces quelques règles étant observées, nous pensons que le para-amino-phényl sulfamide peut être entre les mains du clinicien une des armes les plus efficaces contre les infections.

Vu le Doyen :

Vu le Président de thèse :

TIFFENEAU,

AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY.

(1) La plupart des cas auxquels nous avons assistés ont été traités par le Néo-Coccyd du Dr Martinet, des laboratoires du Dr Pillet.

Imprimerie A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI•
